

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 02.11.2022  
Принята к печати 21.11.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-70-82

# Эффективность и безопасность малых доз оланзапина в профилактике тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Промежуточные результаты рандомизированного исследования

Н.В. Жуков<sup>1, 2</sup>, Л.Л. Рабаева<sup>1</sup>, Д.В. Литвинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Рабаева Лилия Леонидовна,  
врач-детский онколог отделения  
гематологии/онкологии старшего возраста  
и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: lilija.leonidovna.kazakova@gmail.com

Согласно международным исследованиям и анализу собственных данных, стандартный трехкомпонентный (антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, апрепитант и дексаметазон) режим профилактики тошноты и рвоты (ТИР) позволяет добиться их полного контроля менее чем у половины детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию. По результатам рандомизированных исследований, добавление малых доз оланзапина у взрослых пациентов позволяет увеличить эффективность профилактики ТИР. Данные об эффективности и безопасности малых доз препарата при использовании для профилактики ТИР в детской популяции отсутствуют. Цель исследования – оценить эффективность и безопасность добавления малых доз (0,07 мг/кг, максимально 5 мг) оланзапина к стандартному режиму профилактики ТИР после высокоэметогенной химиотерапии у детей. В исследование включены пациенты, получающие высокоэметогенную химиотерапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, не имеющие других (кроме химиотерапии) очевидных причин для развития ТИР и противопоказаний для назначения оланзапина. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, зарегистрировано в реестре клинических исследований Национальной медицинской библиотеки США (<http://clinicaltrials.gov>), идентификационный номер NCT05346731. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 со стратификацией (получали или не получали ранее высокоэметогенную терапию, использование режимов, содержащих и не содержащих высокие дозы цисплатина/карбоплатина) на проведение первого цикла высокоэметогенной химиотерапии со стандартной трехкомпонентной профилактикой с или без добавления малых доз оланзапина. Второй аналогичный курс высокоэметогенной химиотерапии проводился со сменой варианта противорвотной профилактики (перекрест). Для оценки ТИР использовались опросник и графическая шкала PeNAT. Оценка нежелательных явлений проведена с использованием критериев CTCAE v.5.0. Данный анализ является промежуточным и проводился в целях оценки целесообразности продолжения исследования. С марта по август 2022 г. в исследование был включен 31 пациент, медиана возраста составила 14 (5–18) лет, соотношение мальчики:девочки 15:16, все больные страдали солидными экстракраниальными опухолями. С учетом перекреста 31 пациент, включенный в исследование, получил 62 курса химиотерапии (31 цикл с оланзапином и 31 цикл без оланзапина). Из 31 цикла химиотерапии со стандартной трехкомпонентной профилактикой полного контроля ТИР удалось добиться в 16 (52%) случаях, из 31 цикла с профилактикой, включавшей малые дозы оланзапина, – в 24 (77%) ( $p = 0,027$ ). Нежелательные явления, ассоциированные с приемом оланзапина, встречались достаточно часто (седация 97%, набор веса 76%), но были выражены незначительно (< III степени). При проведении опроса пациентов режим с включением оланзапина для продолжения лечения предпочли 30/31 (97%) больных, лишь 1 больной не отдал предпочтения ни одному из режимов. Промежуточный анализ результатов исследования свидетельствует, что добавление малых доз оланзапина значительно увеличивает эффективность профилактики ТИР у пациентов педиатрического профиля, получающих высокоэметогенную химиотерапию, хорошо переносится, безопасен и предпочитается подавляющим большинством больных. Необходимо продолжение исследования до достижения планового числа включенных пациентов для окончательного анализа.

**Ключевые слова:** тошнота и рвота, индуцированные цитостатической терапией, противорвотная терапия, дети, подростки, оланзапин, антиэметики, эметогенность

Жуков Н.В. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 70–82.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-70-82

# Efficacy and safety of low doses of olanzapine for the prevention of nausea and vomiting in children and adolescents receiving highly emetogenic chemotherapy. The interim results of a randomized trial

N.V. Zhukov<sup>1,2</sup>, L.L. Rabaeva<sup>1</sup>, D.V. Litvinov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 02.11.2022

Accepted 21.11.2022

International studies and the analysis of our own data demonstrate that the standard three-drug (5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, aprepitant and dexamethasone) regimen used for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) gives the possibility to achieve complete CINV control in less than 50% of children receiving highly emetogenic chemotherapy. According to the results of randomized trials in adult patients, the addition of low doses of olanzapine increases the efficacy of CINV prophylaxis. There is no data on the efficacy and safety of low-dose olanzapine used for the prevention of CINV in children. The aim of this study is to assess the efficacy and safety of adding low doses (0.07 mg/kg, maximum 5 mg) of olanzapine to the standard regimen used for CINV prophylaxis after highly emetogenic chemotherapy in children. The study includes patients receiving highly emetogenic chemotherapy at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, in case of which there are no other (except for chemotherapy) obvious reasons for nausea and vomiting and no contraindications for the use of olanzapine. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, and registered in the US National Library of Medicine clinical trials registry (<http://clinicaltrials.gov>), the identification number is NCT05346731. Patients were randomized in a 1:1 ratio and stratified (previously received highly emetogenic therapy or not; regimens with high doses of cisplatin/carboplatin and without it) to receive the first cycle of highly emetogenic chemotherapy with standard three-drug prophylaxis with the addition of low doses of olanzapine or without it. Then, the patients underwent a second similar cycle of highly emetogenic chemotherapy with a change in the antiemetic prophylaxis option (crossover). For the assessment of CINV, we used the Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT). Adverse events were assessed using CTCAE v.5.0. This is an interim analysis and it was carried out in order to assess whether it was reasonable to continue the study. From March to August 2022, 31 patients were included in the study, the median age was 14 (5–18) years, the ratio of boys:girls was 15:16; all patients suffered from extracranial solid tumors. Considering crossover, 31 patients included in the study received 62 cycles of chemotherapy (31 cycles with olanzapine and 31 cycles without it). Out of 31 cycles of chemotherapy with standard three-drug prophylaxis, complete CINV control was achieved in 16 (52%) cases, out of 31 cycles with prophylaxis, which included low doses of olanzapine – in 24 (77%) cases ( $p = 0.027$ ). Adverse events associated with olanzapine were quite common (sedation – 97%, weight gain – 76%), but mild (< Grade III). According to the patient survey results, 30/31 (97%) patients preferred the regimen with olanzapine, and only 1 patient preferred neither of the regimens. The interim analysis of the study results shows that the addition of low doses of olanzapine significantly increases the efficacy of CINV prophylaxis in pediatric patients receiving highly emetogenic chemotherapy, is well tolerated, safe and preferred by the vast majority of patients. It is necessary to continue the study until the planned number of patients for the final analysis is included.

**Key words:** chemotherapy-induced nausea and vomiting, antiemetic therapy, children, adolescents, olanzapine, antiemetics, emetogenicity

Zhukov N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 70–82.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-70-82

Тошнота и рвота (ТИР) по-прежнему остаются одними из наиболее частых осложнений противоопухолевой терапии. К сожалению, существующие рекомендации по профилактике и лечению ТИР у детей, разработанные Детской онкологической группой (Children's Oncology Group) [1–4] и Американской ассоциацией клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology) [5], обновляются достаточно редко и не содержат ряд препаратов (оланзапин) и подходов (например, профилактика отсроченной ТИР), с успехом используемых у взрослых пациентов, а также гораздо менее детализированы и однозначны. При этом, по данным большинства исследований, использование стандартных режимов профилактики ТИР, включенных в вышеприведенные рекомендации для детской практики, недостаточно эффективно. Так, на фоне применяемой в настоящее время стандартной профилактики ТИР, содержащей антагонист рецепторов 5-гидрокситриптамина 3-го типа (5-HT<sub>3</sub>), ингибитор нейрокининовых рецепторов 1-го типа (NK1) и дексаметазон, после высокоэметогенной химиотерапии (ХТ) ТИР наблюдаются более чем у 50% детей [5, 6]. Аналогичные результаты – наличие ТИР у 57% детей,

получающих стандартную профилактику после высокоэметогенной ХТ, – дает и проведенный нами анализ собственных данных [7, 8]. Очевидно, что подобная частота неудач профилактики ТИР свидетельствует об острой необходимости ее улучшения. Постановленной цели возможно достичь путем включения рутинной профилактики отсроченной ТИР и добавления к стандартной трехкомпонентной профилактике оланзапина.

Оланзапин является атипичным антипсихотическим агентом, обладающим ингибирующей активностью в отношении 5-HT<sub>2a</sub>-, 5-HT<sub>2c</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>-рецепторов, дофаминовых рецепторов (D1–4), H1-гистаминовых рецепторов, а также холинергической и адренергической систем путей передачи сигнала в центральной нервной системе. Препарат широко используется в терапии шизофрении, рефрактерной депрессии, маниакальных эпизодов умеренной и средней степени тяжести, в том числе и в детской практике [9, 10].

С учетом фармакодинамического профиля активности оланзапина (спектра ингибируемых им рецепторов, многие из которых задействованы в развитии ТИР), а также его хорошей переносимости при

## Correspondence:

Lilia L. Rabaeva,  
a pediatric oncologist at the Department of Adolescent Hematology/Oncology and Neuro-oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samoy Mashela St., Moscow 117997, Russia  
E-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

применении по основным показаниям были проведены серии клинических испытаний в целях оценки его эффективности и безопасности для профилактики и терапии ТИР после ХТ с высоким эметогенным потенциалом.

Основываясь на результатах крупных рандомизированных исследований [11–14], показавших эффективность и безопасность во взрослой популяции, четырехкомпонентный режим (антагонист NK-1-рецептора, антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецептора, кортикостероид и большие дозы оланзапина – 0,14 мг/кг/сут, максимально 10 мг) рекомендован несколькими международными группами (National Comprehensive Cancer Network, American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology) в качестве стандарта профилактики ТИР после высокоэметогенных схем противоопухолевой терапии у взрослых [15–18]. Более того, в дальнейшем было проведено исследование, показавшее, что снижение дозы оланзапина вдвое (с 10 до 5 мг на прием) позволяет при сохранении противорвотной эффективности значимо снизить частоту развития и выраженность побочных эффектов препарата [19].

Доступные немногочисленные исследования эффективности оланзапина в качестве профилактики и лечения ТИР в детской популяции также свидетельствуют о весьма высокой противорвотной активности и удовлетворительной переносимости препарата [20–23]. Однако эти данные весьма ограничены. Кроме того, недавно опубликовано рандомизированное исследование, проведенное R.D. Naik и соавт. [24], показавшее статистически и клинически значимое преимущество добавления больших доз оланзапина к трехкомпонентной профилактической противорвотной терапии (антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецептора + дексаметазон в течение всего цикла ХТ и 2 дня после его окончания, апрепитант в стандартном 3-дневном режиме вне зависимости от длительности цикла ХТ) у детей в возрасте от 5 до 18 лет ( $n = 240$ ), получающих высокоэметогенную терапию. Согласно результатам исследования, добавление высоких доз оланзапина позволило увеличить частоту достижения полного контроля ТИР с 37 до 64% ( $p < 0,001$ ).

Помимо эффективности нельзя не отметить и хорошую переносимость препарата – как у взрослых, так и у детей серьезные побочные явления, связанные с приемом оланзапина, отмечались редко, при этом в исследованиях у взрослых снижение дозы препарата вдвое (с 10 до 5 мг) при сохранении высокой эффективности позволило еще больше улучшить переносимость [25–30].

Учитывая доказанность наличия острой проблемы неадекватного контроля ТИР у детей и подростков на фоне стандартно используемой трехкомпо-

нентной профилактики, а также имеющихся данных о возможных методах улучшения контроля ТИР, разработан модифицированный режим противорвотной терапии, предусматривающий в отличие от ныне существующего введение профилактики отсроченной ТИР за счет планового продолжения использования противорвотных препаратов на протяжении 3 дней после окончания введения цитостатиков, а также усиление профилактики острой и отсроченной ТИР за счет добавления к режиму малых доз оланзапина. Потребность в рутинной профилактике отсроченной ТИР мы обосновали тем, что, по данным взрослых исследований, именно этот вариант осложнений чаще всего представляет проблему, в то время как в педиатрии он полностью игнорируется и, возможно, именно это и обуславливает худшие результаты профилактики ТИР у детей при формально одном и том же наборе препаратов (антагонист 5-HT<sub>3</sub>, NK-1 и кортикостероид). При этом профилактику отсроченной ТИР мы сочли целесообразным ввести в обеих группах (контрольной и экспериментальной) нашего рандомизированного исследования по аналогии с режимом, использовавшимся в вышецитируемом рандомизированном исследовании детской практики [24]. Введение оланзапина, во-первых, обосновано значимым улучшением эффективности профилактики ТИР у взрослых при его использовании в больших (10 мг) [15–18] и малых (5 мг) [19] дозах, во-вторых, – данными детских исследований, демонстрирующими эффективность оланзапина в дозе, эквивалентной 10 мг/сут для взрослых. С учетом отсутствия педиатрических исследований, оценивающих малые дозы оланзапина, эквивалентных 5 мг для взрослых (которые, по данным взрослых исследований, обладают не меньшей эффективностью, но лучшей переносимостью) и, учитывая то, что его использование до настоящего времени не вошло в стандарты профилактики ТИР у детей, мы сочли необходимым и этически оправданным провести сравнение терапии с и без малых доз оланзапина для профилактики ТИР у детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное одноцентровое проспективное рандомизированное перекрестное исследование проведено в отделении гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В исследование вошли пациенты, получавшие лечение с марта 2022 г. по август 2022 г. (6 мес) и соответствовавшие следующим критериям включения:

- 1) возраст от 5 до 18 лет;
- 2) масса тела  $\geq 30$  кг;

3) подтвержденный диагноз злокачественного новообразования;

4) планируемое проведение не менее 2 циклов высокоэметогенной ХТ согласно классификации эметогенности Детской онкологической группы Онтарио (Pediatric oncology group of Ontario);

5) статус Eastern Cooperative Oncology Group < 3;

6) адекватная функция внутренних органов (билирубин < 1,5 верхней границы нормы (ВГН), аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза < 2,5 ВГН, креатинин < 1,5 ВГН);

7) возможность проглотить исследуемый препарат;

8) наличие письменного добровольного информированного согласия пациента и/или законного представителя.

Критерии исключения из исследования:

1) терапия оланзапином или другим антипсихотическим препаратом в течение последних 30 дней;

2) планируемый прием антибиотиков из группы фторхинолонов или других средств, имеющих лекарственное взаимодействие с оланзапином и другими препаратами, используемыми в исследовании (амифостин, циталопрам, индукторы или ингибиторы CYP1A2);

3) наличие интенсивных ТИР на фоне ранее проведенного аналогичного цикла ХТ, не позволяющих назначить стандартную противорвотную профилактику при включении в исследование;

4) наличие судорожного синдрома;

5) повышенная чувствительность к оланзапину или другим препаратам, применяемым в рамках исследования;

6) неконтролируемые артериальная гипертензия или нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет или другие заболевания и состояния, по мнению врача, препятствующие назначению исследуемой терапии;

7) наличие других (кроме проводимой высокоэметогенной терапии) факторов, способных вызвать развитие ТИР (лучевая терапия на область брюшной полости или таза за 1 нед до включения в исследование, обструкция органов желудочно-кишечного тракта, неконтролируемая внутричерепная гипертензия и т. д.);

8) выраженные ТИР любой интенсивности за 24 ч до первой дозы ХТ;

9) беременность или кормление грудью;

10) плановый прием системных глюкокортикостероидов на момент включения в исследование.

### Этическая экспертиза проведения исследования и его регистрация

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева,

зарегистрировано в реестре клинических исследований Национальной медицинской библиотеки США (<http://clinicaltrials.gov>), идентификационный номер NCT05346731.

### Описание рандомизированного исследования

Регистрация демографических и исходных клинических параметров проводилась не ранее чем за 1 день до начала ХТ в специально разработанной серверной программе REDCap (Research Electronic Data Capture).

Все пациенты в возрасте старше 14 лет, участвующие в исследовании, подписали письменное информированное добровольное согласие. В случае возраста ребенка менее 14 лет информированное согласие на участие в исследовании подписано родителем/опекуном.

Регистрация пациента в исследовании проводилась непосредственно после подписания информированного согласия и оценки соответствия критериям отбора.

Рандомизация и стратификация пациентов осуществлялись компьютерным методом непосредственно в специально разработанной серверной программе REDCap.

Согласно дизайну исследования (рисунки 1) рандомизированное распределение пациентов выполнялось на 2 группы (А и В). В процессе рандомизации автоматически проводилась стратификация по факторам риска развития ТИР, определенным нами ранее [8]:

1) включение/невключение в режим ХТ высоких доз цисплатина ( $\geq 75$  мг/м<sup>2</sup>) или высоких доз карбоплатина (AUC  $\geq 8$ );

2) получение/неполучение ранее высокоэметогенной ХТ.

После этого лечащий врач получал информацию о группе, в которую рандомизировался пациент, и о варианте профилактики ТИР. Больные, рандомизированные в группу А, на первом цикле ХТ получали трехкомпонентную профилактику ТИР согласно нижеприведенному режиму, пациенты, рандомизированные в группу В, – стандартную трехкомпонентную профилактику ТИР и оланзапин. При проведении второго цикла ХТ происходил перекрест – пациентам из группы А дополнительно к стандартной трехкомпонентной профилактике ТИР назначали оланзапин, пациентам из группы В – нет.

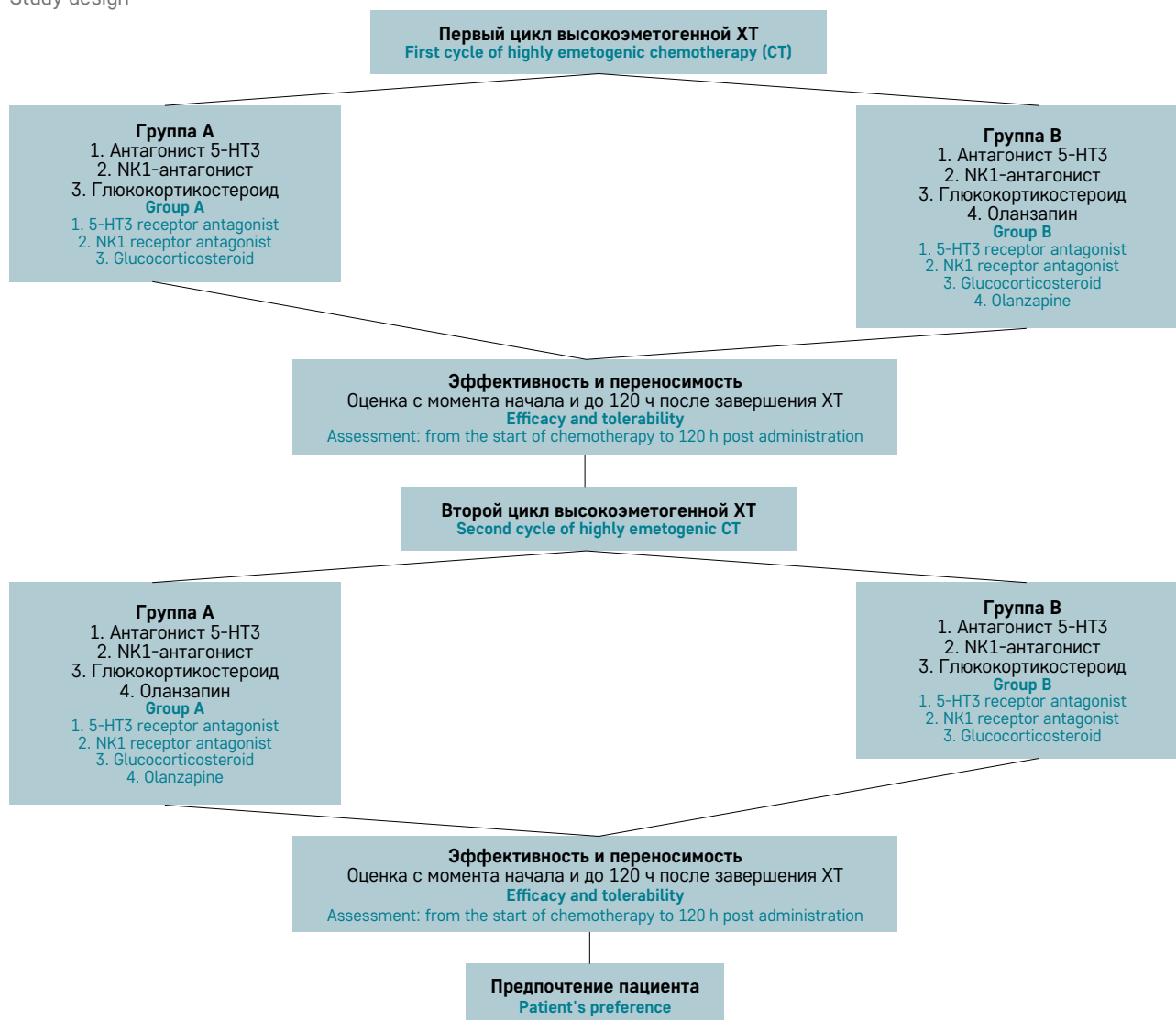
### Режим трехкомпонентной стандартной профилактики тошноты и рвоты, используемый в исследовании

Пациенты с массой тела 30–40 кг:

- день (дни) ХТ – дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> за 1 ч однократно до введения цитостатиков, ондансетрон

**Рисунок 1**  
Дизайн исследования

Figure 1  
Study design



0,15 мг/кг за 30 мин до введения цитостатиков и каждые 8 ч (3 раза/сут, суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут), апрепитант 80 мг однократно за 1 ч до введения цитостатиков. Апрепитант в дозе 80 мг/сут применяется еще в течение 2 дней вне зависимости от количества дней ХТ;

- день 1 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч (суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут);

- день 2 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч (суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут);

- день 3 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч (суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут).

Пациенты с массой тела > 40 кг:

- день (дни) ХТ – дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> за 1 ч однократно до введения цитостатиков, ондансетрон 0,15 мг/кг за 30 мин до введения цитостатиков и каждые 8 ч (3 раза/сут, суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут), апрепитант 125 мг однократно за 1 ч до введения цитостатиков. Апрепитант в дозе 80 мг/сут применяется еще в течение 2 дней вне зависимости от количества дней ХТ;

- день 1 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч (суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут);

- день 2 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч (суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут);

- день 3 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч



(суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут).

### Режим применения оланзапина (группа В с первым циклом химиотерапии, группа А – со вторым циклом химиотерапии)

Пациенты с массой тела 30–40 кг: по 2,5 мг в день (дни) ХТ и в течение 3 дней после ее окончания.

Пациенты с массой тела > 40 кг: по 0,07 мг/кг (2,5 мг при массе тела < 55 кг, 5 мг при массе тела ≥ 55 кг) в день (дни) ХТ – и в течение 3 дней после ее окончания.

Оланзапин принимался под наблюдением в стационаре: в день (дни) ХТ – за 1 ч до введения химиопрепаратов, запивая стаканом воды; 3 дня после окончания ХТ – после завтрака, запивая стаканом воды.

Для оценки эффективности профилактики ТИР после обоих курсов ХТ каждому пациенту/родителю был выдан дневник для фиксации эпизодов тошноты, рвоты и токсичности в день (дни) проводимой ХТ и в течение 120 ч после завершения введения цитостатиков (рисунки 2, 3). Преимущество в заполнении дневника отдавалось пациенту. Пациент заполнял форму дневника, предназначенную для пациента. В случае невозможности заполнения дневника пациентом, родитель/опекун заполнял форму дневника, предназначенную для родителя.

Дневники с внесенными данными собирались в конце общего периода наблюдения. Для количественной оценки эпизодов рвоты использовались данные из дневника, однако финальная оценка по критериям National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (NCI CTCAE v.5.0) [31] производилась врачом с учетом влияния на потребность в парентеральном питании и других признаков, необходимых для оценки степени выраженности рвоты (таблица 1). Для оценки наличия и выраженности тошноты у детей применялась детская шкала оценки тошноты – Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT) (рисунок 4), которая изолированно оценивает тошноту по балльной системе от 1 до 4, соответственно визуальным образом, где 1 – это отсутствие тошноты и 4 – выраженная тошнота, оценку проводит пациент/родитель.

«Терапию спасения» в виде дополнительных к предусмотренным протоколом доз противорвотной терапии и/или препаратов с противорвотной активностью назначал лечащий врач, ориентируясь на клинические проявления (наличие выраженной тошноты и/или рвоты), фиксируя факт назначения и вид «терапии спасения» в первичной документации (история болезни) и индивидуальной регистрационной карте больного.

Второй цикл высокоэметогенной ХТ в рамках протокола подразумевал перекрест используемых методик антиэметической профилактики для

Рисунок 2

Формы для пациента: А – оценка острой тошноты и рвоты (ТИР); Б – оценка отсроченной ТИР (адаптировано из [17])

Figure 2

Patient forms: A – assessment of acute CINV; Б – assessment of delayed CINV (adapted from [17])

**А** Дневник для оценки ТИР (форма для пациента)

Фамилия и имя пациента \_\_\_\_\_

Дата заполнения: \_\_\_\_\_ (день) \_\_\_\_\_ (месяц)


*Вчера Вам ввели химиотерапию. Пожалуйста, оцените как прошел день (24 часа) после начала введения.*

1. В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии была ли у Вас **рвота**? Да ☐ Нет ☐

2. Если у Вас была рвота, сколько раз Вас рвало за это время (сколько эпизодов рвоты у Вас было)? Укажите число в прямоугольнике.

3. В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии была ли у Вас **тошнота**? Да ☐ Нет ☐

4. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует выраженности **тошноты** в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.



1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

5. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует **сонливости** (желанию спать вне обычного времени сна) в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Абсолютно нет, все как обычно Сильно поспать

**Б**

Фамилия и имя пациента \_\_\_\_\_

Дата заполнения: \_\_\_\_\_ (день) \_\_\_\_\_ (месяц)


*Вы закончили получать этот цикл химиотерапии и заполнили последний дневник спустя 24 часа после последнего введения химиопрепаратов. Пожалуйста, заполните эту секцию спустя 4 дня после этого момента, оценив, что произошло за эти 4 дня:*

6. Была ли у Вас **рвота** 24 часа спустя или более после полного окончания химиотерапии? Да ☐ Нет ☐

7. Если у Вас была **рвота** спустя 24 часа или более после химиотерапии, сколько эпизодов рвоты у Вас было? (укажите число в прямоугольнике).

8. Была ли у Вас **тошнота** 24 часа спустя или более после окончания химиотерапии? Да ☐ Нет ☐

9. Если у Вас была **тошнота**, пожалуйста, обведите в кружок или напишите число, которое больше всего соответствует этому ощущению



1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

10. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует **сонливости** (желанию спать вне обычного времени сна) в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Абсолютно нет, все как обычно Сильно поспать

контрольной и исследуемой групп. Собиралась та же информация, что и после проведения первого цикла ХТ и дополнительно по окончании 120-часового периода наблюдения проводился опрос пациентов в отношении предпочтительного режима в отношении последующих циклов ХТ. Пациенту предлагалось на

Рисунок 3

Формы для родителя: А – оценка острой ТИР; Б – оценка отсроченной ТИР (адаптировано из [17])

Figure 3

Parent forms: A – assessment of acute CINV; B – assessment of delayed CINV (adapted from [17])

**А** Дневник для оценки ТИР (форма для родителя)

Фамилия и имя пациента \_\_\_\_\_

Дата заполнения: \_\_\_\_\_ (день) \_\_\_\_\_ (месяц)

Вчера Вашему ребенку ввели химиотерапию. Пожалуйста, оцените как прошел день (24 часа) после начала введения.

- В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии была ли у Вашего ребенка рвота? Да ☐ Нет ☐
- Если у Вас была рвота, сколько раз Вашего ребенка рвало за это время (сколько эпизодов рвоты у Вас было)? Укажите число в прямоугольнике.
- В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии была ли у Вашего ребенка тошнота? Да ☐ Нет ☐
- Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует выраженности тошноты в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.

1 2 3 4

1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

- Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует сонливости (желанию спать вне обычного времени сна) в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Абсолютно нет, все как обычно Сильно целый день

**Б**

Фамилия и имя пациента \_\_\_\_\_

Дата заполнения: \_\_\_\_\_ (день) \_\_\_\_\_ (месяц)

Ваш ребенок получил цикл химиотерапии, и Вы заполнили последний дневник спустя 24 часа после последнего введения химиопрепаратов. Пожалуйста, заполните эту секцию спустя 4 дня после этого момента, оцените, что произошло за эти 4 дня:

- Была ли у Вашего ребенка рвота 24 часа спустя или более после полного окончания химиотерапии? Да ☐ Нет ☐
- Если у Вашего ребенка была рвота спустя 24 часа или более после химиотерапии, сколько эпизодов рвоты у Вас было? (укажите число в прямоугольнике).
- Была ли у Вашего ребенка тошнота 24 часа спустя или более после окончания химиотерапии? Да ☐ Нет ☐
- Если у Вашего ребенка была тошнота, пожалуйста, обведите в кружок или напишите число, которое больше всего соответствует этому ощущению.

1 2 3 4

1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

- Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует сонливости (желанию спать вне обычного времени сна) в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Абсолютно нет, все как обычно Сильно целый день

Рисунок 4

Шкала для оценки детской тошноты (PeNAT)

Figure 4

The PeNAT nausea severity scale

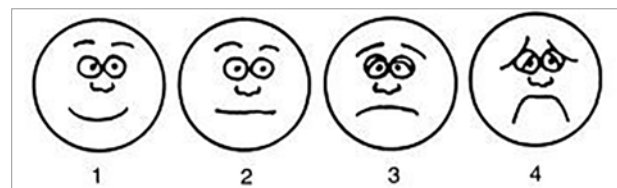


Таблица 1

Степень рвоты по CTCAE v.5.0

Table 1

Severity of vomiting according to CTCAE v.5.0

Характеристика рвоты Characteristics of vomiting	Оценка по CTCAE v.5.0 Assessment according to CTCAE v.5.0
Бессимптомные или легкие симптомы – вмешательство не показано Asymptomatic or mild symptoms – intervention is not indicated	Степень 1 Grade 1
Умеренные симптомы, амбулаторная внутривенная гидратация – медицинское вмешательство показано Moderate symptoms, outpatient intravenous hydration – medical intervention is indicated	Степень 2 Grade 2
Тяжелые или значимые с медицинской точки зрения симптомы, необходимость в зондовом питании или постановке гастростомы – показана госпитализация Severe or medically significant symptoms, the need for tube feeding or gastrostomy tube placement, hospitalization is indicated	Степень 3 Grade 3
Опасные для жизни последствия – показано срочное вмешательство Life-threatening consequences, urgent intervention is indicated	Степень 4 Grade 4
Смерть Death	Степень 5 Grade 5

выбор 3 варианта ответа: «предпочитаю профилактику, которая была на 1-м цикле лечения», «предпочитаю профилактику, которая была на 2-м цикле лечения» и «не имею предпочтений». Ответ фиксировался в первичной документации (история болезни) и индивидуальной регистрационной карте.

Третий и последующие циклы высокоэметогенной ХТ проводились на фоне профилактики ТИР, основанной на выборе пациента. В случае отсутствия предпочтений пациента профилактика осуществлялась с использованием стандартного режима (без оланзапина). Пациенты, отказавшиеся от перекреста, в данном анализе не учитывались.

Для оценки нежелательных явлений использовались критерии CTCAE v.5.0. В зону интереса в рамках исследования вошли: общее состояние, седативный эффект, аллергические реакции, гастроинтестинальные осложнения (диарея, запор, колит), неврологическая токсичность (центральная и периферическая), кардиотоксичность (фракция выброса, аритмия), печеночная токсичность (аланинами-нотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин), почечная токсичность (мочевина, креатинин, клиренс по креатинину).

Кроме того, для оценки нежелательных явлений, ассоциированных с приемом оланзапина, измерялась масса тела пациента в 4 временных точках: до начала первого блока ХТ, конец общего периода первого цикла, перед вторым блоком ХТ и по окончании общего периода второго цикла. Изменение дозы противорвотных препаратов при увеличении массы тела не производилось – расчет проводился по первоначально определенной массе тела.

Из дополнительных лабораторных показателей, изменения которых наиболее часто ассоциируются с приемом оланзапина, оценивались уровни триглицеридов и гамма-глутамилтрансферазы в 4 точках: до начала первого блока ХТ, конец общего периода первого цикла, перед вторым блоком ХТ и по окончании общего периода второго цикла.

Дополнительно у всех больных, ранее получавших ХТ, проводился опрос об эффективности профилактики ТИР на предшествующих курсах (наблюдалась ли ТИР ранее).

### Основные понятия

Острая рвота – рвота, которая развивается в интервале между началом введения и до завершения первых 24 ч после окончания введения цитостатиков.

Отсроченная рвота – рвота, развивающаяся в интервале между 25-м и 120-м часом (со 2-го по 5-й день) после завершения введения цитостатиков.

Общая рвота – рвота, возникшая в интервале между началом ХТ и до 120 ч после введения последней дозы химиопрепаратов.

Острая тошнота – тошнота, которая развивается в интервале между началом введения и до завершения первых 24 ч после окончания введения цитостатиков.

Отсроченная тошнота – тошнота, развивающаяся в интервале между 25-м и 120-м часом (со 2-го по 5-й день) после завершения введения цитостатиков.

Общая тошнота – тошнота, возникшая в интервале между началом ХТ и до 120 ч после введения последней дозы химиопрепаратов.

Полный контроль рвоты (острой, отсроченной, общей) – отсутствие случаев рвоты и/или использования «препаратов спасения» (дополнительные введения противорвотных лекарственных средств) за оцениваемый период.

Полный контроль ТИР (острой, отсроченной, общей) – отсутствие случаев рвоты и/или использования «препаратов спасения» (дополнительные введения противорвотных лекарственных средств) и отсутствие тошноты (1 балл по шкале PeNAT) за оцениваемый период.

Первичной конечной точкой данного промежуточного анализа является частота полного контроля общей ТИР на циклах терапии с и без включения

оланзапина, предпочтение пациентов (какой из видов профилактики пациент выбирает для дальнейшего лечения) и безопасность. Также предусмотрен пилотный анализ частоты полного контроля тошноты, полного контроля рвоты, полного контроля ТИР в остром и отсроченном периодах.

### Статистическая обработка данных

Размер выборки для данного анализа предварительно не определялся, анализу был подвергнут весь имеющийся к его моменту объем данных. Полученные результаты заносятся в специально разработанную базу в программе REDCap. Статистический анализ проведен при помощи программы IBM SPSS v.21 (IBM, США) и Jamovi v.1.6 (Jamovi, Австралия). Непрерывные количественные переменные приведены с указанием медианы и квартилей (Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – 1-й (25%) и 3-й (75%) квартили соответственно. Проведен расчет описательной статистики категориальных переменных величин (абсолютные частоты и проценты), различия между группами оценены методом хи-квадрат, изменение частоты признаков в двух группах – с помощью теста Мак-Немара и многофакторного анализа. Для визуального представления распределения количественных признаков в нескольких группах использованы круговые и столбчатые диаграммы. Статистически значимыми считались различия при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика пациентов

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию в условиях отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Первичный скрининг для участия в исследовании прошли 34 пациента, подписавших информированное согласие. По результатам скрининга из исследования исключены 2 пациента, которые не соответствовали критериям отбора, и 1 больной отказался от участия в исследовании до начала терапии. Таким образом, в исследование был включен 31 пациент, пригодный для запланированного анализа эффективности и безопасности. В соответствии с дизайном исследования пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в группу В (профилактика ТИР на первом цикле с оланзапином, на втором – без оланзапина;  $n = 17$ ) и в группу А (профилактика на первом цикле без оланзапина, на втором – с оланзапином;  $n = 14$ ) (рисунки 5). В процессе исследования с учетом перекреста эти пациенты получили 62 цикла ХТ (31 с добавлением оланзапина к режиму профилактики ТИР и 31 без оланзапина).



Медиана возраста пациентов составила 14 (13–16) лет, соотношение мальчики:девочки – 15:16. Восемь (25,7%) пациентов страдали саркомой Юинга, 6 (19,4%) – остеосаркомой, 11 (35,6%) – другими саркомами/мезенхимальными и эмбриональными опухолями, 3 (9,7%) – назофарингеальной/лимфоэпителиомоподобной опухолью и еще 3 (9,7%) – герминогенноклеточной опухолью.

Более половины детей (64,7% в группе В и 57,1% в группе А) ранее получали системную ХТ, режим цитостатического лечения, аналогичный использовавшемуся у них в рамках исследования, получили 72,7% и 75% больных из групп В и А соответственно. Лишь у 45,5% пациентов из группы В и у 50% больных из группы А, ранее получавших ХТ, удавалось достигнуть полного контроля ТИР на предыдущих циклах лечения.

В процессе проведения исследования более 80% циклов ХТ были представлены многодневными режимами (таблица 2).

Наиболее часто применялись схемы VDC (винкристин 2 мг/м<sup>2</sup> + доксорубин 75 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 1200 мг/м<sup>2</sup>) – 19,3% и AP (доксорубин 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 120 мг/м<sup>2</sup>) – 16,1%. Более подробная информация о применявшихся режимах представлена в таблице 3.

### Эффективность лечения

Сравнению был подвергнут 31 цикл (17 инициальных и 14 после перекреста) с включением оланзапина и 31 цикл (14 инициальных и 17 после перекреста) без применения препарата. Полного контроля общей ТИР, являвшегося первичной конечной точкой промежуточного анализа, удалось достигнуть в 77% (24/31) циклов, в которых применялся оланзапин, по сравнению с 52% (16/31) в циклах без оланзапина ( $p = 0,027$ ). Полного контроля острой ТИР достигли в 86% и 67% циклов соответственно ( $p = 0,069$ ), отсроченной – в 78% и 61% циклов соответственно ( $p = 0,13$ ) (рисунок 6). Показатели контроля рвоты в остром, отсроченном и общем периодах в циклах с и без применения оланзапина составили 90% и 72% ( $p = 0,074$ ), 80% и 67% ( $p = 0,2$ ), 80% и 63% ( $p = 0,13$ ) соответственно (рисунок 7). Несмотря на очевидные числовые различия, они не достигли статистической значимости, возможно, из-за недостаточного числа больных для данного вида промежуточного анализа, и не должны приниматься во внимание в связи с пилотным характером оценки этих показателей. Полный контроль тошноты в общем периоде между циклами с и без включения оланзапина различался статистически значимо – 80% против 53% ( $p = 0,013$ ), имелись числовые различия в отношении контроля острой (86% против 68%,  $p = 0,074$ ) и отсроченной

Таблица 2

Характеристика режимов ХТ, проводившихся пациентам в процессе участия в исследовании

Table 2

Characteristics of CT regimens given to the patients during the study

Режимы ХТ CT regimens	n (%)
Однодневные One-day	10 (16,1)
Многодневные: Multi-day	52 (83,9)
2-дневные Two-day	16 (26,7)
3-дневные Three-day	16 (30,8)
4-дневные Four-day	2 (3,3)
5-дневные Five-day	16 (30,8)
6-дневные Six-day	–
7-дневные Seven-day	–
8-дневные Eight-day	2 (3,8)

Таблица 3

Схемы режимов ХТ, используемых в процессе исследования

Table 3

CT regimens used during the study

Режим ХТ CT regimen	n (%)
VDC: винкристин 2 мг/м <sup>2</sup> + доксорубин 75 мг/м <sup>2</sup> + циклофосфамид 1200 мг/м <sup>2</sup> VDC: vincristine 2 mg/m <sup>2</sup> + doxorubicin 75 mg/m <sup>2</sup> + cyclophosphamide 1200 mg/m <sup>2</sup>	12 (19,3)
AP: доксорубин 75 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 120 мг/м <sup>2</sup> AP: doxorubicin 75 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 120 mg/m <sup>2</sup>	10 (16,1)
PEI: этопозид 300 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> + ифосфамид 7500 мг/м <sup>2</sup> PEI: etoposide 300 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> + ifosfamide 7500 mg/m <sup>2</sup>	6 (9,7)
CEV: винкристин 1,5 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин 500 мг/м <sup>2</sup> + эпирубин 150 мг/м <sup>2</sup> CEV: vincristine 1.5 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin 500 mg/m <sup>2</sup> + epirubicin 150 mg/m <sup>2</sup>	6 (9,7)
ChA: 5-фторурацил 5000 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 400 мг/м <sup>2</sup> ChA: 5-fluorouracil 5000 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 400 mg/m <sup>2</sup>	4 (6,5)
Carbo/Eto: карбоплатин 600 мг/м <sup>2</sup> + этопозид 600 мг/м <sup>2</sup> Carbo/Eto: carboplatin 600 mg/m <sup>2</sup> + etoposide 600 mg/m <sup>2</sup>	4 (6,5)
I2Vad: винкристин 1,5 мг/м <sup>2</sup> + ифосфамид 6000 мг/м <sup>2</sup> + доксорубин 80 мг/м <sup>2</sup> I2Vad: vincristine 1.5 mg/m <sup>2</sup> + ifosfamide 6000 mg/m <sup>2</sup> + doxorubicin 80 mg/m <sup>2</sup>	4 (6,5)
IE: ифосфамид 9000 мг/м <sup>2</sup> + этопозид 500 мг/м <sup>2</sup> IE: ifosfamide 9000 mg/m <sup>2</sup> + etoposide 500 mg/m <sup>2</sup>	6 (9,7)
I3VE: винкристин 1,5 мг/м <sup>2</sup> + ифосфамид 9000 мг/м <sup>2</sup> + этопозид 450 мг/м <sup>2</sup> I3VE: vincristine 1.5 mg/m <sup>2</sup> + ifosfamide 9000 mg/m <sup>2</sup> + etoposide 450 mg/m <sup>2</sup>	2 (3,2)
M: метотрексат 12 г/м <sup>2</sup> M: methotrexate 12 g/m <sup>2</sup>	2 (3,2)
N6: винкристин 3 мг/м <sup>2</sup> + дакарбазин 1000 мг/м <sup>2</sup> + ифосфамид 7500 мг/м <sup>2</sup> + доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup> N6: vincristine 3 mg/m <sup>2</sup> + dacarbazine 1000 mg/m <sup>2</sup> + ifosfamide 7500 mg/m <sup>2</sup> + doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup>	2 (3,2)
Gem/P: цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> Gem/P: cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup>	2 (3,2)
Cyclo/Dox: циклофосфамид 1350 мг/м <sup>2</sup> + доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> Cyclo/Dox: cyclophosphamide 1350 mg/m <sup>2</sup> + doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup>	2 (3,2)

(82% против 61%,  $p = 0,051$ ) тошноты между циклами (рисунок 8). Однако и этот анализ является пилотным и не должен приниматься во внимание.

Рисунок 5

Пациенты, включенные в анализ, и причины исключения

Figure 5

The included patients and reasons for the exclusion of patients from the analysis

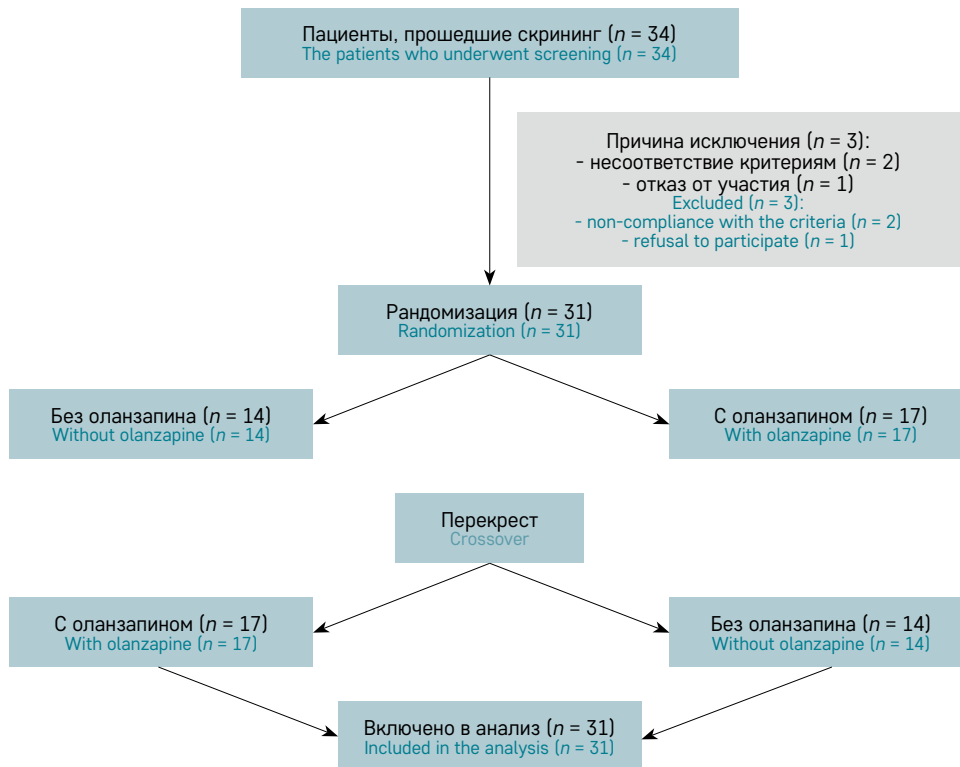
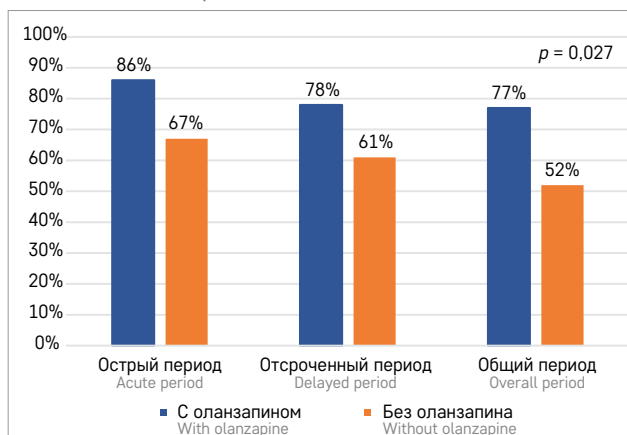


Рисунок 6

Контроль ТИР в остром (0–24 ч), отсроченном (25–120 ч) и общем (0–120 ч) периодах в группах с и без оланзапина

Figure 6

Control of CINV in the acute (0–24 hours), delayed (25–120 hours) and overall (0–120 hours) period in the groups with and without olanzapine



Вторым оцениваемым критерием в рамках промежуточного анализа являлось предпочтение пациента, т. е. выбор режима, который он предпочел бы для дальнейшей профилактики ТИР, исходя из возможности сравнения субъективной переносимости лечения на цикл ХТ с и без включения оланзапина. Из 31 ребенка, участвовавшего в исследовании, 30 (97%) выбрали режим профилактики с оланзапином для получения последующих циклов ХТ. Лишь

Рисунок 7

Контроль рвоты в остром (0–24 ч), отсроченном (25–120 ч) и общем (0–120 ч) периодах в группах с и без оланзапина

Figure 7

Control of vomiting in the acute (0–24 hours), delayed (25–120 hours) and overall (0–120 hours) period in the groups with and without olanzapine



один из пациентов не отдал предпочтения ни одному из вариантов профилактики и продолжил получать дальнейшие циклы ХТ без использования оланзапина.

### Нежелательные явления

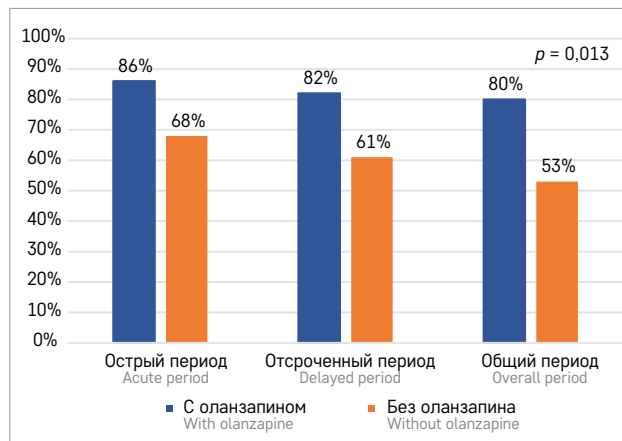
С учетом спектра нежелательных явлений, выявленных в ходе крупных проспективных исследований с применением оланзапина, нами были выделены

Рисунок 8

Контроль тошноты в остром (0–24 ч), отсроченном (25–120 ч) и общем (0–120 ч) периодах в группах с и без оланзапина

Figure 8

Control of nausea in the acute (0–24 hours), delayed (25–120 hours) and overall (0–120 hours) period in the groups with and without olanzapine



нежелательные явления наибольшего интереса, оцениваемые в данном промежуточном анализе: седация, изменение массы тела, уровней гамма-глутамилтранспептидазы и триглицеридов.

Развитие седации было отмечено на всех 62 циклах лечения вне зависимости от применения оланзапина, но ни один из циклов не сопровождался седацией более II степени выраженности. Необходимо отметить лишь то, что циклы с использованием оланзапина статистически значимо чаще сопровождалась седацией II степени выраженности – 97% против 52% без оланзапина ( $p < 0,001$ ).

Вторым оцениваемым нежелательным явлением, потенциально ассоциированным с приемом оланзапина, стало повышение массы тела. Также у большинства больных, включенных в исследование, за период его проведения было отмечено изменение массы тела (повышение/снижение более чем на 1000 г). Однако оно было разнонаправленным в зависимости от того, какой вид профилактики ТИР пациент получал в процессе данного цикла терапии. Вне зависимости от ветви рандомизации циклы с использованием оланзапина чаще сопровождалась повышением массы тела детей, циклы без оланзапина – снижением. Стоит отметить, что у большей половины детей (76%), получивших высокодозную ХТ на фоне четырехкомпонентного режима профилактики с оланзапином отмечено повышение массы тела. Напротив, в группе без оланзапина наблюдалась потеря веса у большей части детей (69%) (таблица 4).

Со стороны лабораторных показателей особого внимания (гамма-глутамилтранспептидаза и триглицериды), как в группе детей, получивших режим профилактики с оланзапином, так

Таблица 4

Изменение массы тела в группах с и без оланзапина

Table 4

Body weight changes in the groups with and without olanzapine

Ветвь рандомизации Randomization arm	Цикл ХТ CT cycle	Снижение массы тела Weight loss	Повышение массы тела Weight gain
В	Цикл 1 – с оланзапином ( $n = 17$ ) Cycle 1 – with olanzapine ( $n = 17$ )	6%	76%
	Цикл 2 – без оланзапина ( $n = 17$ ) Cycle 2 – without olanzapine ( $n = 17$ )	65%	0%
	$p$	0,009	< 0,001
А	Цикл 1 – без оланзапина ( $n = 14$ ) Cycle 1 – without olanzapine ( $n = 14$ )	69%	0%
	Цикл 2 – с оланзапином ( $n = 14$ ) Cycle 2 – with olanzapine ( $n = 14$ )	0%	54%
	$p$	0,008	0,023

и в группе без оланзапина изменений отмечено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования показали клинически и статистически значимое увеличение частоты достижения полного контроля ТИР на фоне применения четырехкомпонентного режима профилактики. По результатам проведенного анализа удалось достигнуть улучшения полного контроля ТИР – с 52 до 77% ( $p = 0,027$ ), т. е. четверть детей дополнительно не испытывали ТИР благодаря использованию малых доз оланзапина.

В числовом выражении преимущество оланзапин-содержащих режимов наблюдалось по всем оцениваемым параметрам – контроль острой и отсроченной ТИР, контроль тошноты и контроль рвоты, однако они оценивались пилотно, и это не являлось целью данного промежуточного анализа и поэтому не должно приниматься во внимание.

Полученные результаты нашего промежуточного анализа, как и финальных анализов крупных международных рандомизированных исследований [11–13, 19], свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости оланзапина в качестве компонента профилактики ТИР после высокодозной химиотерапии. При непрямом сравнении показатели полного контроля ТИР (77% в группе, получавшей оланзапин) в нашем исследовании, использовавшем малые дозы оланзапина, оказались как минимум не меньше, чем аналогичные показатели в педиатрическом исследовании [24], в котором применялись высокие дозы препарата (частота полного контроля

ТИР в группе, получавшей оланзапин, составила 64%).

Одним из ключевых отличий нашего исследования от ранее проведенных явилось наличие перекреста, который позволил нам изучить показатели, относящиеся к оцениваемым непосредственно пациентами (patient reported outcomes) – предпочтение варианта терапии. Подобный класс показателей, по мнению международных экспертов [32, 33], должен чаще применяться в рамках проводимых исследований. Безусловно, крайне важным это является и при проведении исследований, посвященных сопроводительной терапии. Именно этот показатель, как нам кажется, позволяет в полной мере оценить пользу от проводимой терапии глазами пациента. Несмотря на то, что при использовании «объективных» методов оценки от добавления оланзапина выигрывала лишь четверть больных (различие в частоте развития ТИР 25%), при оценке предпочтений пациентов, имевших возможность попробовать оба варианта профилактики, становится ясно, что в той или иной мере пользу от использования оланзапина получили почти все, так как 30/31 (97%) больных в качестве режима для продолжения профилактики ТИР на последующих циклах выбрали оланзапин-содержащий режим, и лишь 1 не имел предпочтения. Очевидно, что кроме эффективности терапии в этом ответе отчасти отражается и ее хорошая переносимость.

Несмотря на наличие рекомендаций о применении оланзапина в качестве противорвотного агента у взрослых, в детской популяции использование данного атипичного нейролептика в роли противорвотного средства до сих пор приводит к большим дискуссиям и сомнениям, особенно в отношении безопасности использования. Наиболее частыми побочными эффектами оланзапина являются седация, увеличение массы тела, повышение уровня триглицеридов и гамма-глутамилтрансферазы [25–28].

Как показало наше исследование, оланзапин-содержащий режим профилактики ТИР хорошо переносился больными – все нежелательные явления интереса, которые по данным ранее проведенных исследований ассоциированы с приемом данного препарата, хотя и встречались у наших пациентов достаточно часто (седация 100%, набор веса 76%), но имели малую выраженность (< III).

На фоне приема малых доз оланзапина лабораторных изменений, описанных при использовании больших доз препарата, нами в рамках данного промежуточного анализа обнаружено не было. Стоит подчеркнуть, что метаболические нарушения проявляются в основном при длительном приеме препарата. Их развитие при использовании оланзапина в течение короткого периода времени (как, например, в режиме антиэметической профилактики) менее вероятно. Кроме того, побочный эффект в виде повышения массы тела для многих пациентов, получающих ХТ, может стать положительным фактором, так как снижение веса, наблюдавшееся в циклах без оланзапина, является «менее желательным» событием при злокачественных процессах, так как сопровождается рядом негативных последствий. С точки зрения тех побочных эффектов, которые могут быть оценены самим пациентом, как нам кажется, однозначным доказательством хорошей переносимости данного препарата являются ранее приведенные данные о предпочтении больными оланзапин-содержащей терапии для дальнейшей профилактики ТИР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Промежуточный анализ результатов исследования свидетельствует, что добавление малых доз оланзапина к стандартной профилактике ТИР обладает высокой эффективностью (статистически и клинически значимо превосходящей эффективность стандартного трехкомпонентного режима профилактики) и безопасностью у пациентов педиатрического профиля, получающих высокоэметогенную ХТ, и предпочтается подавляющим большинством больных для дальнейшей профилактики. Необходимо продолжение исследования до достижения планового числа включенных пациентов для окончательного анализа.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Zhukov N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

**Rabaeva L.L.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

**Litvinov D.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

## Литература

1. Paw Cho Sing E., Robinson P.D., Flank J., Holdsworth M., Thackray J., Freedman J., et al. Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: A clinical practice guideline. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (5): e27646. DOI: 10.1002/pbc.27646
2. Patel P., Robinson P.D., Thackray J., Flank J., Holdsworth M.T., Gibson P., et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (10). DOI: 10.1002/pbc.26542
3. Dupuis L.L., Robinson P.D., Boodhan S., Holdsworth M., Portwine C., Gibson P., et al. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2014;

- 61 (8): 1506–12. DOI: 10.1002/psc.25063
4. Flank J., Robinson P.D., Holdsworth M., Phillips R., Portwine C., Gibson P., et al. Guideline for the Treatment of Breakthrough and the Prevention of Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (7): 1144–51. DOI: 10.1002/psc.25955
5. Hyoung J.K., Susan L., Arlane T., DiCristina C., Green S., Zwaan C.M. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 16 (4): 385–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70061-6
6. Sameer B., Atul B., Bivas B., Dhanwan D., Paul R., Sreenivas V. Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Supportive Care Cancer* 2015; 23: 3229–37. DOI: 10.1007/s00520-015-2714-9
7. Рабаева Л.Л., Жуков Н.В. Тошнота и рвота на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей и подростков. *Скрытая проблема* 2022; (2): 46–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-2-46-53
8. Жуков Н.В., Рабаева Л.Л. Эффективность стандартной профилактики тошноты и рвоты у детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию: данные реальной клинической практики. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2022; 101 (4): 172–9. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-172-179
9. Bymaster F.P., Falcone J.F., Bauzon D., Kennedy J.S., Schenck K., DeLapp N.W., Cohen M.L. Potent antagonism of 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>6</sub> receptors by olanzapine. *Eur J Pharmacol* 2001; 430 (23): 341–9. DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01399-1
10. Srivastava M., Brito-Dellan N., Davis M.P., Leach M., Lagman R. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25 (6): 578–82. DOI: 10.1016/S0885-3924(03)00143-X
11. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011; 9: 188–95.
12. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F., Bajaj M., et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016; 375 (2): 134–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1515725
13. Zhang Z., Zhang Y., Chen G., Hong S., Yang Y., Fang W., et al. Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-Analysis. *Oncologist* 2018; 23 (5): 603–16.
14. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., Ma G.J., Eldridge K., Hipple A., et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97 (12): 3090–8. DOI: 10.1002/cncr.11433
15. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A., et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017; 35 (28): 3240–61. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.4789
16. Basch E., Prestrud A.A., Hesketh P.J., Kris M.G., Feyer P.C., Somerfield M.R., et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; 29 (31): 4189–98.
17. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 32–43.
18. Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Bruera E., et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v119–33. DOI: 10.1093/annonc/mdw270
19. Hashimoto H., Abe M., Tokuyama O., Mizutani H., Uchitomi Y., Yamaguchi T., et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 242–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30678-3
20. Samsel C., Kearney J., Meadows A.L., Abrams A., Hirst J.M., Muriel A.C. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea: Lessons learned from child and adolescent psychiatry. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (10): e27289. DOI: 10.1002/psc.27289
21. Flank J., Sung L., Dvorak C.C., Spettigue W., Dupuis L.L. The safety of olanzapine in young children: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2014; 37 (10): 791–804. DOI: 10.1007/s40264-014-0219-y
22. Flank J., Thackray J., Nielson D., August A., Schechter T., Alexander S., et al. Olanzapine for treatment and prevention of acute chemotherapy-induced vomiting in: A retrospective, multi-center review. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 496–501.
23. Radhakrishnan V., Pai V., Rajaraman S., Mehra N., Ganesan T., Dhanushkodi M., et al. Olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced vomiting in children: An open-label, randomized phase 3 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2020; e28532. DOI: 10.1002/psc.28532
24. Naik R.D., Sreenivas V., Singh V., Pillai A.S., Dhawan D., Bakshi S. Olanzapine for Prevention of Vomiting in Children and Adolescents Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: Investigator-Initiated, Randomized, Open-Label Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (32): 3785–93. DOI: 10.1200/JCO.20.00871
25. Yood J., Permsuwan U., Nimwornpan M. Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 112: 113–25.
26. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F., Bajaj M., et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016; 375 (2): 134–42.
27. Hirsch L., Yang J., Bresee L., Jette N., Patten S., Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf* 2017; 40 (9): 771–81.
28. Zhang Y., Liu Y., Su Y., You Y., Ma Y., Yang G., et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17 (1): 373. DOI: 10.1186/s12888-017-1539-0
29. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. Goodman L.S., Brunton L.L., Chabner B.A., Knollmann B.C. (eds.). 12th ed. N.-Y.: McGraw-Hill; 2011. 2084 p.
30. Samsel C., Kearney J., Meadows A.L., Abrams A., Hirst J.M., Muriel A.C. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea: Lessons learned from child and adolescent psychiatry. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (10): e27289. DOI: 10.1002/psc.27289
31. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: November 27, 2017 U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute. [Internet]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf)
32. Silveira A., Sequeira T., Gonçalves J., Lopes Ferreira P. Patient reported outcomes in oncology: changing perspectives—a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2022; 20 (1): 82. DOI: 10.1186/s12955-022-01987-x
33. Teixeira M.M., Borges F.C., Ferreira P.S., Rocha J., Sepodes B., Torre C. A review of patient-reported outcomes used for regulatory approval of oncology medicinal products in the European Union between 2017 and 2020. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 968272. DOI: 10.3389/fmed.2022.968272